UNIVERSITÉ DE PARIS FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1975

N°29

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Françoise NICOLAS

Née le 2 Octobre 1950 à Casablanca

Présentée et soutenue publiquement le :

ZONAS ET SYNDROMES GANGLIONNAIRES MALINS

(A propos d'une rémission dans l'évolution d'un lymphosarcome à forme nodulaire)

Président de thèse : Monsieur A. D. NENNA *Professeur*

UNIVERSITÉ DE PARIS FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1975

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Françoise NICOLAS

Née le 2 Octobre 1950 à Casablanca

Présentée et soutenue publiquement le :

ZONAS ET SYNDROMES GANGLIONNAIRES MALINS

(A propos d'une rémission dans l'évolution d'un lymphosarcome à forme nodulaire)

Président de thèse : Monsieur A. D. NENNA *Professeur*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A mes Parents

avec ma profonde affection

- A ma famille

- Et à tous ceux qui me sont chers .

- A Monsieur le Docteur A. D. NENNA

Professeur à la Faculté - Médecin des Hôpitaux

qui m' a inspiré cette thèse et m' a fait
l' honneur de la présider

En témoignage de ma respectueuse gratitude
pour son enseignement et ses conseils dans
l' élaboration de ce travail .

- A Monsieur le Docteur J. QUEVAUVILLIERS

Professeur Agrégé - Médecin des Hôpitaux

En témoignage de ma grande reconnaissance pour la confiance qu ' il nous a toujours accordée et l' aide qu' il m' a apportée dans l' accomplissement de ce travail .

- A Monsieur le Docteur MISSET

qui a bien voulu avec Monsieur le Professeur MATHE et ses collaborateurs revoir les problèmes histologiques posés par cette observation et me guider de ses conseils

Avec ma sincère reconnaissance .

- A Monsieur le Docteur CARTERY .

- Mes remerciements

à Monsieur le Docteur MAZABRAUD

Monsieur le Docteur CHEVALLEY

Monsieur le Docteur HERTZOG

et à tous ceux qui ont bien voulu me permettre d' accéder à leurs dossiers .

- A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Messieurs les Professeurs ISRAEL-ASSELAIN
MATHIVAT
GOULON

- Mademoiselle le Professeur Agrégé BAROIS
- Monsieur le Professeur Agrégé NOUAILHAT

- Messieurs les Docteurs RAVERDY
SARRADIN

- Mademoiselle le Docteur ROBILLARD

- Monsieur le Docteur VILLENEUVE

Et à tous ceux qui m' ont aidée

dans la réalisation de cette thèse .

PLAN

I - INTRODUCTION

II - OBSERVATION

III - LE SYNDROME DE BRILL SYMMERS :

a) Les descriptions initiales de Brill et Symmers

b) Rappel des classements des sarcomes ganglionnaires

c) Divers aspects des lymphomes nodulaires

d) Place de notre observation

IV - LE ZONA :

A - Généralités

B - Fréquence de survenu du zona dans les syndromes ganglionnaires malin

C - Causes favorisantes

a) - Zona et Radiothérapie

b) - Influence de la chimiothérapie sur la survenue du zona

c) - Zona et splénectomie

D - Types de zona

E - Zona localisé et Zona généralisé

F - Mécanismes physiopathologiques

1) - Rôle éventuel de l'interféron

2) - Place de l'interféron dans l'infection zostérienne

3) - Diverses hypothèses

V - ZONA ET EVOLUTION DES SYNDROMES GANGLIONNAIRES MALINS

- Le zona dans notre observation -

VI - CONCLUSION

CHAPITRE I - INTRODUCTION

La survenue d'un zona au cours de l'évolution des affections malignes est connue depuis longtemps. Egalement classique est la notion que les malades les plus souvent atteints sont ceux qui présentent un syndrome ganglionnaire malin : maladie de Hodgkin, lymphosarcome, leucémies lymphoïdes chroniques et réticulosarcomes.

A cet égard, l'histoire que nous rapportons ici : survenue d'un zona intercostal au cours de l'évolution d'un syndrome de BRILL SYMMERS n'a rien de notable. Le point particulier de cette observation est la régression quasi-complète pendant cinq mois d'un épanchement pleural récidivant, régression dont le début a coïncidé avec l'apparition d'un zona thoracique controlatéral tandis qu'ultérieurement survenaient deux années de rémission quasi-complète de l'hémopathie maligne avant une très rapide aggravation terminale. Coïncidence ou relation de cause à effet, il ne nous appartient pas de trancher, mais de présenter certaines réflexions suscitées par cette observation assez singulière étudiée dans le service due Professeur NENNA à l' Hôpital Intercommunal de POISSY.

CHAPITRE II - OBSERVATION

L'observation de Madame T. comporte cinq phases :

I - Découverte d'une pleurésie avec splénomégalie sans anomalies hématologiques majeures -

Madame T., âgée de 51 ans, consulte fin Avril 1967 son médecin traitant en raison d'une violente douleur thoracique gauche, irradiant dans l'hypochondre.

Le cliché pulmonaire, pratiqué le 24 Avril 1967 montre une opacité évoquant un épanchement pleural de la base gauche. La vitesse de sédimentation globulaire est augmentée : pas de fièvre ni d'hyperleucocytose. Un traitement par le Cortancyl et la Spiramycine amène une régression rapide des signes cliniques et radiologiques.

Quinze jours plus tard, réapparition de la douleur thoracique, un peu plus bas située, dans la région sous-costale gauche. Le médecin traitant découvre alors une masse douloureuse de l'hypochondre gauche, d'origine probablement splénique et adresse la malade à la consultation de Médecine interne de l'Hôpital de POISSY. Madame T. entre dans le Service de Médecine le 10 Mai 1967.

L'examen clinique retrouve une volumineuse splénomégalie douloureuse et mobile dépassant le rebord costal de quatre travers de doigt. Cette splénomégalie est isolée : il n'existe pas d'adénopathies périphériques ni d'hépatomégalie associée. La plèvre est libre. Le reste de l'examen clinique est normal. L'intradermoréaction à la tuberculine à 10 unités est négative.

Le bilan hématologique est le suivant :

- hématies : 3.710.000/mm3 avec 11.300 réticulocytes,
  leucocytes : 4.200/mm3 avec 44% de lymphocytes, plaquettes 290.000/mm3
- la moëlle sternale est normale, de même que la crose sanguine et l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Le taux de Fer sérique est de 80 ug%.

... / ...

- Une gamagraphie splénique est pratiquée fin Mai 1967 par le Docteur PEREZ à l' Hôpital Américain de Neuilly : elle objective très nettement l'hypertrophie de l' organe mais ne permet pas d' en dire plus quant à la nature étiologique de cette splénomégalie .

- Une splénoportographie (Dr. OBADIA) élimine une thrombose de la veine splénique .

- L'examen cytologique de la pulpe splénique après ponction montre : 77 % de lymphocytes et 5 % de prolymphocytes, 1,5 % de lymphoblastes, 2,5 %d'histiocytes, 2 % de monocytes, 10 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % de polynucléaires éosinophiles. Les autres examens n'apportent pas de précisions supplémentaires si ce n'est la découverte à la radiographie du rachis, d'une condensation pagetiforme du corps et des lames de L4 avec accroissement des dimensions du corps vertébral, les phosphatases alcalines étant à 3,5 unités Bodansky.

On se trouve ainsi devant une splénomégalie isolée dont l'apparition a été précédée d'un épanchement pleural rapidement résolutif sous l'influence d'un traitement par le Cortancyl et la Rovamycine .

Les examens pratiqués permettent d'éliminer : une thrombose portale ou un infarctus splénique; une cause parasitaire est peu vraisemblable devant l'absence d' éozinophilie et de séjour en pays d'endémicité, la rate étant en outre homogène à la scintigraphie . Il n' y a pas de signes cliniques ou histologiques en faveur d'une hémolyse ni d'une leucémie. Une splénectomie était discutée lorsque la découverte de bacilles de Koch à la culture de l'expectoration sur milieu de Lowenstein devait tout remettre en question, d'autant que la radiographie pulmonaire était normale et les tests cutanés à la tuberculine négatifs .

.../...

On décide alors de surseoir à l'intervention et la malade quitte le Service avec un traitement par ISONIAZIDE-STREPTOMYCINE et P.A.S. qui semble apporter une certaine amélioration de l'état général pendant les premières semaines.

II - Mise en évidence du sarcome et pleurésie chyliforme récidivante -

En Octobre 1967, Madame T. est de nouveau hospitalisée en raison de la réapparition d'une vive douleur du flanc gauche précédée d'une importante dyspnée, augmentée par le décubitus avec augmentation de volume de l'abdomen.

L'examen clinique découvre la récidive de l'épanchement pleural gauche qui remonte jusqu'à la pointe de l'omoplate, une ascite avec distension abdominale importante et déplissement ombilical, un discret oedème malléolaire droit, une augmentation de la splénomégalie et surtout :

DEUX ADENOPATHIES SUS-CLAVICULAIRES GAUCHES, de petite taille.

On pratique :

- une ponction d'ascite, blanche, et une ponction pleurale ramenant un liquide orange clair opalescent, évoquant un CHYLOTHORAX et contenant 49 g/l de Protides totaux et 11 g/l de Lipides. Il n'y a pas de pus, les cultures de liquide pleural restent stériles. L'examen histologique du liquide pleural est fait par le Docteur ISIDOR : " L'étude des coupes du culot decentrifugation de l'échantillon de liquide pleural montre une formule purement lymphocytaire. Les lymphocytes sont tous de structure normale. Pleurocytogramme Classe II " .

Une biopsie ganglionnaire est pratiquée dans le Service du Docteur RONAT.

L'examen histologique est pratiqué par le Docteur CHEVALLEY ; il s'agit d'un :

- LYMPHORETICULOSARCOME DE TYPE LYMPHOCYTIQUE -

Un traitement par la VINBLATISNE (10 mg) est institué, qui doit être arrêté dès la première injection qui fait passer le taux des leucocytes de 6.600 à 2.800 /mm3.

Dix jours plus tard, après le retour de la numération globulaire à la normale (5200 Globules Blancs par mm3 dont 50 % de Polynucléaires neutrophiles) est établie une chimiothérapie orale par :
PROCARBAZINE (= NATULAN) 50 mg
CHLORAMBUCIL (4 mg)
ADENINE - base - , en poursuivant l'ISONIAZIDE -

Fin Novembre I967, récidive de l'épanchement pleural gauche à la limite supérieure hilaire. Le taux des leucocytes est de 4.800 mm/3. De Novembre I967 à Février I968, l'épanchement récidive et dix ponctions sont nécessaires : la chimiothérapie est poursuivie pendant toute cette période.

... / ...

PONCTIONS PLEURALES

DATES	QUANTITES PONCTIONNEES
AVRIL I967	Survenue pour la première fois d'un épanchement pleural (contrôlé radiologiquement) - Pas de ponction -
II OCTOBRE I967	800 Ml
3 NOVEMBRE I967	I500 Ml
24 NOVEMBRE I967	Quantité inconnue
9 DECEMBRE I967	800 Ml
I2 DECEMBRE I967	I500 Ml
I4 DECEMBRE I967	I500 Ml
26 DECEMBRE I967	Quantité inconnue
I2 JANVIER I968	2000 Ml
22 JANVIER I968	Quantité inconnue
IO FEVRIER I968	Quantité inconnue
Vers le I5 FEVRIER I968 : SURVENUE D'UN ZONA	INTERCOSTAL DROIT -
20 AVRIL I968	Ponction d'un épanchement PURULENT
I2 AOUT I968	DECORTICATION PLEURALE

PAS DE NOUVELLE PONCTION AVANT LA MORT QUI SURVIENT

LE 26 JANVIER I97I

3 - Survenue d'un zona -

C'est alors qu'apparait un zona intercostal droit, controlatéral par rapport à l'épanchement pleural, dont l'évolution locale ne présentera aucun caractère particulier.
Mais on a alors la surprise de constater que l'épanchement pleural cesse de se reproduire. De février à fin Juin I968, soit pendant cinq mois, aucune ponction ne sera nécessaire, alors que depuis plusieurs mois, de nombreuses ponctions étaient régulièrement pratiquées.

L'état général reste stationnaire pendant cette période mais l'aggravation de l'anémie va nécessiter six transfusions sanguines.

4 - Purulence de l'épanchement -

Le 27 Juin I968, Madame T. est de nouveau hospitalisée en raison de la reconstitution de l'épanchement, accompagnée d'une très importante altération de l'état général avec fièvre à 39°5, augmentation de la vitesse de sédimentation à 134 à la 1ère heure. La numération globulaire est à 3.160.000 hématies et 6.400 leucocytes le 27 Juin. Il y a 120.000 plaquettes. La ponction pleurale ramène du pus franc contenant du PROTEUS. Le traitement local et général par : la GENTAMYCINE-STREPTOMYCINE et CORTICOIDES et CEFALOTINE, amène en quinze jours une amélioration des signes généraux ; mais il persiste une fièvre à 39 ° en raison de cloisonnements multiples, notamment dans la région postérolatérale, au niveau des deux tiers inférieurs du thorax.

... / ...

La malade est transférée le 26 Juillet I968 dans le Service de Chirurgie Thoracique de l'Hôpital FOCH en vue d'une décortication pleurale. Le liquide de ponction, à ce moment est puriforme mais stérile, sans B.K. à l'examen direct ni en culture, ne contenant pas de cellules anormales. Il existe 2,7 % de LIPIDES.

Le bilan clinique à l'arrivée note l'absence de nouvelles adénopathies périphériques, la persistance d'une volumineuse splénomégalie dont le pôle inférieur atteint la crête iliaque. De nombreux examens complémentaires sont pratiqués. Ils montrent les mêmes anomalies radiographiques du rachis.

Une lymphographie montre que le produit de contraste monte normalement jusqu'aux ganglions iliaques. La progression est complètement arrêtée au-delà (contrôlée pendant trois jours). Le nouveau myélogramme montre sur le plan Anatomo-pathologique (Docteur MAZABRAUD) : " Présence de cellules hémato-poïétiques et de quelques volumineuses cellules plurinuclées. Pas de cellules tumorales identifiables " . Enfin, on remarque l'absence d'anomalies tant digestives qu'urinaires.

Le 12 Aout I968, le Dr P. HERTZOG pratique une décortication pleurale : " Excision totale d'une poche pleurale totalement suppurée. Libération pariétale. Pas d'adénopathies médiastinales. Pas de lésion pulmonaire. Pas de suintement de chyle".

Les prélèvements opératoires sont examinés par le Docteur VERNES : " Examen extemporané : On observe une infiltration cellulaire plus ou moins importante. Certains aspects pourraient paraître suspects - Réponse sur coupes à la parrafine : Les fragments pleuraux examinés montrent en de nombreux points la présence de

... / ...

cellules inflammatoires polymorphes. Je ne vois pas d'éléments néoplasiques reconnaissables sur les tranches de section examinées ".

Les suites opératoires sont très simples sur le plan local. Une série de Cyclophosphamide est arrêtée au bout de quatre injections en raison d'une nouvelle chute brutale des leucocytes. La malade reçoit, après plusieurs transfusions, chlorhydrate d'adénine et acide désoryribonucléique. Le chiffre des hématies est stable à ce moment.

Un second myélogramme après l'intervention montre une moelle encore riche, sans cellules néoplasiques, avec une légère augmentation de la série érythrocytaire.

Un examen immunohématologique (Laboratoire du Professeur DAUSSET - Hôpital St LOUIS) détecte la présence d'anticorps antileucocytes.

Le bloc d'inclusion de la biopsie ganglionnaire de Poissy est repris dans le but de préciser davantage les données histologiques.

Les nouvelles coupes donnent les résultats suivants : (Docteur MAZABRAUD - Laboratoire d'Anatomie - Pathologique - C.M.C. Foch) : " La structure ganglionnaire est très modifiée. Il existe en particulier une multiplication des centres germinatifs. Il n'existe pas de polymorphique important ni de sclérose. Les aspects histologiques observés plaident en faveur d'une Maladie de BRILL-SYMMERS évoluant vers une de ses complications ; parmi celles-ci,

... / ...

il convient d'envisager en premier lieu la possibilité d'une lymphomatose leucémique ou aleucémique " .

5 - Rémission de deux ans -

Madame T. sort de l'hôpital FOCH le 17 Octobre I968 très nettement améliorée sur le plan général, ayant repris trois Kgs. La numération globulaire montre 3.000 leucocytes. Les plaquettes sont à 120.000. La radiographie thoracique montre de discrètes séquelles pleurales. La splénomégalie a disparu. Le bon état général se maintient jusqu'en Décembre I970, soit pendant deux ans. Elle prend LEUCO 4 et ADN et subit seulement deux transfusions sanguines en deux ans.

Le 31 Décembre I970 apparaissent brutalement de violentes douleurs lombaires. Puis surviennent des oedèmes des membres inférieurs et une ascite accompagnée d'oligurie. Il existe une asthénie considérable avec anorexie et nausées.

Lors de la nouvelle hospitalisation à Poissy, l'examen clinique révèle une hépatomégalie qui descend dans la fosse iliaque gauche, ferme, immobile, indolore et l'absence à l'examen neurologique de réflexe rotulien droit. Se repose alors le problème du traitement et l'avis du Professeur BILSKY-PASQUIER est demandé.

Le diagnostic de maladie de BRILL SYMMERS semble indiscutable et il n'est pas nécessaire de faire d'autres prélèvements. Les images osseuses relèvent certainement d'une maladie de PAGET associée. La splénectomie semble actuellement le meilleur traitement dans les formes vues au début, mais il n'en est pas question chez

... / ...

Madame T. en raison de la diffusion de la maladie et de la transformation sarcomateuse vraisemblable. Il serait utile de refaire une ponction sternale pour vérifier l'envahissement sarcomateux.

Le traitement actuel conseillé est le suivant :

- Corticoïdes à doses modérées,
- Cyclophosphamide.

Mais l'aggravation est très rapide avec augmentation de l'ascite, violentes douleurs lombaires, apparition d'une fièvre à plus de 40 °, altération de l'état de conscience.

Madame T. est mise sous antibiothérapie par CEFALOTINE et GENTAMYCINE, puis enfin sous OPIACES.

Le décès survient le 28 Janvier I97I à son domicile, et il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

Telle est l'observation de Madame T. chez laquelle, à l'occasion d'une pleurésie récidivante avec splénomégalie et adénopathies sus-claviculaires, a été découvert un sarcome ganglionnaire étiqueté "LYMPHO-RETICULOSARCOME", puis "SYNDROME DE BRILL SYMMERS". Cette maladie a semblé prendre un cours malin très rapidement évolutif avec épanchement pleural chyliforme récidivant et atteinte grave de l'état général lorsque survint un zona localisé.

Une rémission de deux années survint alors avant une très rapide aggravation terminale.

CHAPITRE III LE SYNDROME DE BRILL SYMMERS

- L' EVOLUTION DES IDEES -

a) - LES DESCRIPTIONS INITIALES DE BRILL (1925) et SYMMERS (1927) -

Les premières descriptions de cette hémopathie furent établies par BRILL(7) en 1925 puis SYMMERS(7) en 1927 et 1938. Ils décrivaient des syndromes polyadénopathiques, avec ou sans splénomégalie caractérisée par l'apparition dans le tissu lymphoïde et parfois ailleurs de formations rappelant des follicules lymphoïdes volumineux. A l'époque, SYMMERS les dénomme " lymphadénopathies giganto folliculaires " ; ils furent encore appelés " lymphomes malins folliculaires " par GRALL et surtout " Maladie de Brill Symmers " par Craver.

- Notions histologiques :

Ne représentant guère que cinq à dix pour cent des lymphomes malins, ils revêtaient un aspect particulier car après un stade initial de prolifération tumorale bénigne, ils semblaient évoluer au bout de quelques années sur un mode malin comme une sarcomatose. Les signes cliniques se réduisaient donc pendant longtemps à une ou plusieurs adénopathies superficielles associées ou non à une splénomégalie. Le diagnostic se faisait par la biopsie ganglionnaire qui découvrait une série de nodules lymphoïdes, riches en cellules, très hypertrophiés, envahissant la médullaire, la CAPSULE ETANT INTACTE . La nature des cellules présentes dans le follicule déjà était discutée, semblant appartenir en partie à la série lymphoïde et en partie à la série réticulo-histiocytaire.

.../...

- NOTIONS EVOLUTIVES -

Au bout d'un délai variable, (en général quatre à cinq ans, parfois dix à quinze ans ou même plus) l'aspect clinique, histologique et évolutif devenait celui d'une sarcomatose rapidement fatale avec là encore une cytologie de type lymphoblastique ou réticulo-histiocytaire.

A ce moment déjà, la définition de ces syndromes était considérée comme très confuse, certains y groupant : des cas de guérison et des cas d'évolution très lente avec rémissions durables ainsi qu' enfin des cas évoluant très rapidement comme des tumeurs malignes .

b) - RAPPEL DES CLASSEMENTS DES SARCOMES GANGLIONNAIRES -

Jusqu' en 1956, les conceptions traditionnelles de la nomenclature cyto et histopathologique des lymphomes malins non hodgkiniens sont essentiellement basées sur le concept de différenciation cellulaire. A partir d'une cellule souche se développent une ou plusieurs lignées cellulaires aboutissant à des éléments matures de plus petite taille . On distinguait divers types de réticulosarcomes selon qu ' existaient ou non un caractère syncitial et un réseau réticulinique néoforme. Certains opposent selon leur degré de différenciation deux types de lymphosarcomes : lymphoblastique et lymphocytique.
On admettait aussi le concept de réticulolymphosarcomes .

Puis Rappaport et Mathé, s'ils conservent la même conception des lymphosarcomes font appartenir les sarcomes réticulaires ou système histiocytaire, lignées lymphoïde et histiocytaire n'ayant selon eux aucune parenté, ce qui explique le caractère très exceptionnel des réticulolympho-sarcomes, véritables tumeurs mixtes biclonales .

Rappaport(13), vers 1956, entreprend une étude de la maladie de Brill Symmers (ou lymphome giganto folliculaire) considérée comme un lymphome malin ; il montre que tous les lymphomes malins peuvent avoir deux types architecturaux , l'un diffus, habituel , l'autre nodulaire ou folliculaire de meilleur pronostic .

L' accumulation d'observations anatomocliniques , s' intégrant mal d'ailleurs aux schémas anciens, ainsi que les progrès des connaissances sur l'histogénèse et la physiologie du tissu lymphoïde , ont conduit à remettre en question la définition de ce syndrome . Depuis, les embryologistes et immunologistes démontrent l'existence de deux séries de lymphocytes qu 'ils désignent du nom de T et de B selon leur origine et leur fonction ; les lymphocytes de la série T sont d'origine Thymique et semblent être le support de l'immunité cellulaire ; les lymphocytes de la série B viennent probablement de la moelle osseuse ; ces cellules sont le support de l' immunité humorale .

LUKES remplace le concept de différenciation par celui de modulation ; en effet dans les séries T et B , les cellules lymphoïdes sont en constantes transformations fonctionnelles , ces transformations se manifestant par des modifications morphologiques majeures . Cependant, il s' agit des mêmes cellules et ces divers états restent toujours réversibles . Dans les processus tumoraux cependant, modulation et réversibilité tendent à se fixer , ce qui permet une classification .

Ainsi, les hémopathies malignes sont divisées en lymphomes malins et leucémies. Parmi les lymphomes, Rappaport a proposé ...

..../...

...en 1956 que les tumeurs susceptibles de rester localisées pendant une durée imprévisible soient séparées des maladies connues pour être disséminées d'emblée.

La classification utilisée pendant longtemps et encore largement en usage est celle divisant les lymphomes malins en réticulosarcomes, lymphosarcomes, lymphome giganto - folliculaire et maladie de Hodgkin.

Tous ces cas ont été classés par Rappaport en 1956 :

CLASSIFICATION DE RAPPAPORT (1956) (22)

1 - Sarcomes Lymphoïdes
- Diffus
  - peu différenciés
  - bien différenciés
- Nodulaires
  - peu différenciés
  - bien différenciés

2 - Sarcomes Réticulaires
- Diffus
  - peu différenciés
  - bien différenciés
- Nodulaires (non observés)

3 - Sarcomes mixtes (lymphocytaires et réticulaires)

4 - Hodgkin

NOUVELLE CLASSIFICATION (1966) (22)

1 - Sarcomes Lymphoïdes
- Diffus — peu ou bien différenciés
- Nodulaires — peu ou bien différenciés

2 - Sarcomes histiocytaires
- Diffus — peu ou bien différenciés
- Nodulaires

3 - Sarcomes mixtes

4 - Sarcomes indifférenciés

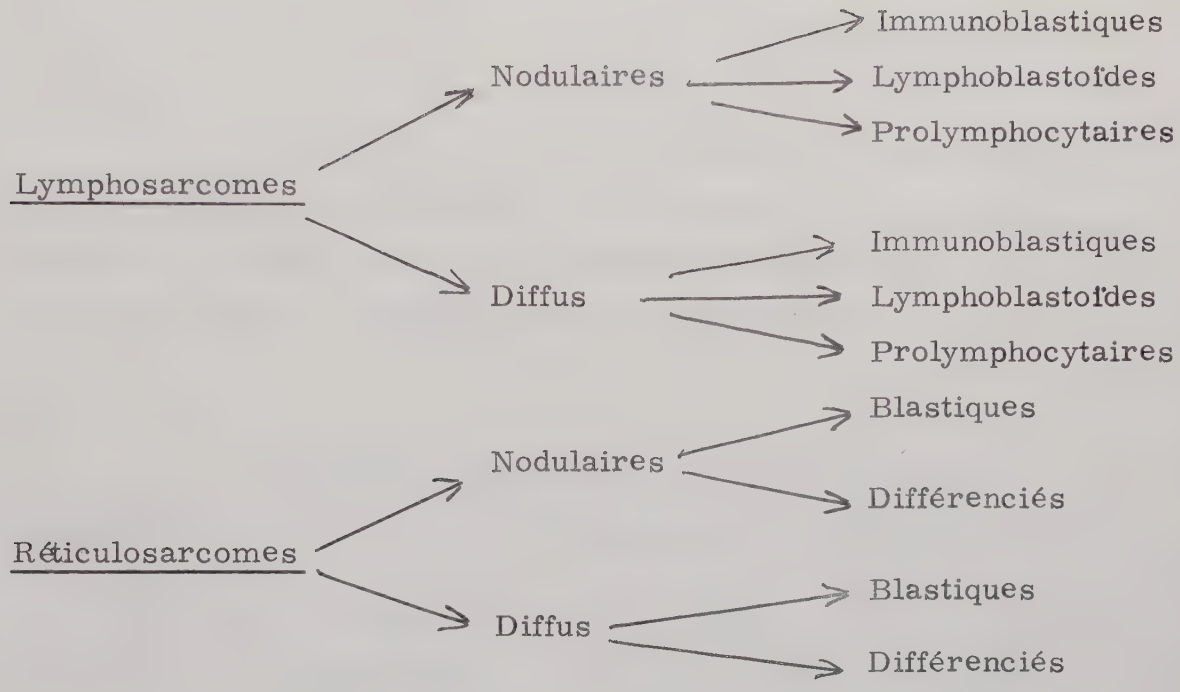
5 - Hodgkin

Cette classification a un intérêt majeur dans la mesure où elle est en étroite corrélation avec l'histoire clinique de la maladie, où elle tient compte de son pronostic et de la réponse observée au traitement. D'autres classifications plus complexes ont encore été proposées par LENNERT, puis LUKES.

Actuellement, les classifications sont nombreuses pouvant notamment être fondées sur la cythologie et surtout l'histologie, comme celle élaborée par MATHE et ses collaborateurs (1972).

... / ...

Elle distingue donc :



Il semble actuellement possible d'entreprendre l'élaboration d'une classification à la fois morphologique et physiopathologique en attendant une classification étiologique seule satisfaisante.

J. DIEBOLD (1973) propose d'élaborer une nouvelle (10)
classification dont le schéma général pourrait être le suivant :

1 - Appréciation de la dissémination : nombre de viscères atteints, existence de localisation médullaire osseuse, de leucémie.

2 - Caractères cytologiques : sarcomes histiocytaires, sarcomes lymphoïdes (petits ou grands lymphocytes, lymphoblastes, immunoblastes, immunoblastes en différenciation plasmocytaire) voire une distinction entre les lymphosarcomes à B lymphocytes ou T lymphocytes ; sarcomes indifférenciés ou à cellules inclassables.

... / ...

3 - Caractères tissulaires de la prolifération : infiltrante ou destructive , diffuse ou nodulaire .

Sur plan de la visée thérapeutique également a été proposée la classification d'Ann Arbor en I97I pour la maladie de Hodgkin ; elle a été adoptée à Londres en Octobre I973 pour l'ensemble des hématosarcomes.

Dans le système d'Ann Arbor on distingue quatre stades en fonction de l'extension de la maladie.

- locale
- régionale
- généralisée
- disséminée aux tissus extralymphoïdes.

A partir de cala, la classification de Londres (28) adoptée maintenant internationalement est la suivante (Octobre I973) :

... / ...

	Ganglionnaire (N)	Ganglionnaire avec extension par contiguité (E) I E, II E, III E	Extraganglionnaire (EN) I EN, II EN, III EN
I	I territoire ganglionnaire	I territoire ganglionnaire avec extension par contiguité -	I lésion extra-ganglionnaire
II	Plusieurs territoires du même côté du diaphragme.	Plusieurs territoires même côté et dans l'un d'entre eux extension par contiguité.	I lésion extra-ganglionnaire + I ou plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
III	Plusieurs territoires ganglionnaires situés des 2 côtés du diaphragme	Plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme et pour l'un d'entre eux extension par contiguité	
IV	Dissémination extra-lymphatique : moelle, foie, os peau etc ... autre que par contiguité.		

Comme pour celle de la maladie de Hodgkin , cette classification comporte donc une distinction entre stades classiques et stades anatomopathologiques.

c) - DIVERS ASPECTS DES LYMPHOMES NODULAIRES -

En ce qui concerne les affections regroupées sous la dénomination de Syndrome de Brill Symmers , BAGGENTOSS(7) puis RAPPAPORT(7) insistent sur la nécessité de séparer trois groupes d' affections :

- les réactions inflammatoires folliculo-hypertrophiques -
- les sarcomes nodulaires, ensemble disparate et sans individualité comprenant les formes nodulaires des lympho-sarcomes, des réticulosarcomes, de la lympho-granulomatose maligne -
- la lymphomatose folliculaire

1 - Les Hyperplasies folliculaires réactionnelles -

Les hyperplasies folliculaires réactionnelles sont définies par un aspect folliculaire, une évolution bénigne et diverses étiologies infectieuses, la tuberculose et la lèpre notamment.

2 - Les sarcomes à forme nodulaire -

Les autres hyperplasies sont définies par une évolution MALIGNE ; elles furent considérées par Gall et par Rappaport comme un ensemble de tumeurs disparates qui n' avaient en commun que leur structure nodulaire ; d 'où le terme de "lymphome nodulaire malin " proposé par Rappaport. C'est ainsi que dans une importante série de cas, il décrit des formes lymphocyto-lymphoblastiques, des formes lympho-réticulaires pures et des formes avec cellules de Sternberg .

..../...

Le polymorphisme cytologique est un argument en faveur d' un polymorphisme de nature : il ne s' agirait pas d' une entité, mais de formes nodulaires de lymphosarcomes, de réticulosarcomes et de lymphogranulomatose, comme nous l'avons vu précédemment dans la classification de Rappaport.

Sur le plan histologique les lymphomes nodulaires apparaissent sous la forme suivante :

- à l' intérieur des ganglions il existe une concentration de nodules atteignant un à deux mm de diamètre aussi abondants dans la zone médullaire que dans la zone corticale où ils remplacent les follicules lymphoïdes. Dans la plupart des cas, ces nodules sont constitués par de nombreuses petites cellules lymphoïdes, lymphoblastes et lymphocytes parmi lesquels existent inconstamment quelques histiocytes à cytoplasme hypertrophié et à noyau très clair (" cellules fantômes " de Symmers) . Dans d'autres cas, plus rares, les nodules sont formés par une prolifération lymphocytaire ou réticulaire pure ou bien encore par du tissu polymorphe de type lymphogranulomateux.

3 - La lymphomatose folliculaire -

Au niveau de la rate, Marty en 1966 retrouve ces différentes formes mais arrive à séparer deux groupes de cas . Certains correspondent à des formes nodulaires de sarcomes ou de lymphogranulomatose, et en ont l' évolution rapide . D' autres , dont les nodules ont une structure à prédominance lymphocytaire ont une évolution beaucoup plus lente identique à celle de la lymphose chronique ; de plus les nodules ont une architecture nettement folliculaire et sont développés dans le périthélium d'une artériole. Aussi ces cas se rapprochent-ils plus de la leucémie lymphoïde chronique que des sarcomes lymphoïdes. On peut donc les décrire sous le terme de " lymphomatose folliculaire " .

..../...

Ce dernier cas se rapproche bien de la lymphose chronique par sa cytologie et son évolution . La cellule dominante est le lymphocyte, l' évolution est lente sur plusieurs années comme celle de la lymphose chronique. Les différences entre les deux affections sont : l' absence d' état leucémique dans la lymphomatose folliculaire et surtout l' architecture des tissus : au lieu de former des nappes homogènes comme dans la lymphose chronique, les lymphocytes constituent des structures franchement folliculaires ayant la même structure que les follicules normaux, qu 'ils soient primaires ou secondaires. Selon Cazal, cette affection pourrait être celle qui correspond le moins mal actuellement aux descriptions établies par Brill et par Symmers.

Cette prolifération présente une architecture folliculaire caractéristique , ganglions et rate étant bourrés de follicules de toutes les tailles se moulant les uns sur les autres, en écrasant les tissus intermédiaires - leur taille est variable ; le terme de macro - folliculaire proposé est donc inexact et s' appliquerait plutôt aux hypertrophies folliculaires inflammatoires. Ces follicules sont néoformés et apparaissent dans des localisations anormales : cordons lymphoïdes centraux des ganglions, cordons spléniques, capsule ganglionnaire et tissu adipeux périganglionnaire . Contrairement à ce que l' on voit dans les sarcomes nodulaires et dans les formes nodulaires de la maladie de Hodgkin, il s' agit bien de follicules et non de nodules tumoraux . Ils ont la même structure que les follicules normaux et sont composés des mêmes cellules.

Le problème histopathologique du diagnostic différentiel de la lymphomatose folliculaire est souvent difficile et il faut la différencier des autres cas qui étaient confondus avec elle sous le vocable général de " Syndrome de Brill Symmers " , c'est à dire d' une part les adénites folliculo-hypertrophiques d' évolution bénigne et curable, d' autre part les lymphomes nodulaires , ...

..../...

... sarcomes ou lymphogranulomatose d' évolution maligne plus rapide que celle de la lymphomatose folliculaire.

Au niveau splénique, la différenciation des lésions de la lymphomatose folliculaire est plus facile car les follicules sont hypertrophiques, mais non néoformés, possédant pour la plupart un vaste centre clair ; leur taille est assez régulière.

Par contre, les tumeurs nodulaires de la rate sont plus fréquentes que les tumeurs nodulaires des ganglions et elles ont souvent été confondues avec la lymphomatose folliculaire sous la dénomination de " localisation splénique de la maladie de Brill Symmers. Parfois la même tumeur est diffuse dans les ganglions alors qu ' elle est nodulaire dans la rate, l' architecture même de la rate favorisant l ' aspect nodulaire des tumeurs.

Sur le plan du diagnostic, il est donc très important de pouvoir étudier les ganglions du hile splénique simultanément à la rate. Si leur invasion est diffuse, il s' agit d' un sarcome (lymphosarcome, réticulosarcome ou lymphogranulomatose) , si elle est nodulaire, le problème du diagnostic différentiel reste entier mais est souvent plus facile à résoudre dans les ganglions.

d) - PLACE DE NOTRE OBSERVATION -

L' étude de l ' évolution des idées en ce qui concerne le Syndrôme de Brill Symmers a permis de situer notre observation fonction des nouvelles classifications. Avec trois années de recul, nous avons pu reprendre les lames et les relire en tenant compte des nouvelles données.

..../...

1 - La première étude du ganglion prélevé dans la région sus-claviculaire chez Madame T. en Octobre 1967 avait conclu à " UN LYMPHORETICULOSARCOME DE TYPE LYMPHOCYTIQUE" et Rappaport et Mathé ont démontré, outre l' appartenance des sarcomes réticulaires au système histiocytaire,que système lymphoïde et histiocytaire n' ont aucune parenté et ceci explique le caractère trés exceptionnel des lymphoréticulosarcomes , véritables tumeurs mixtes, biclonales.

Mais déjà la conclusion de cette étude histologique orientait le diagnostic vers une hémopathie à potentiel évolutif malin , ce que la suite de notre observation nous a permis de vérifier .

2 - A l' occasion d' un tournant évolutif dans la maladie de Madame T. les lames des ganglions prélevés en Octobre 1967 ont été relues et la nouvelle conclusion a permis à M. le Dr. MAZABRAUD de classer cette fois la coupe histologique dans le cadre d' " une maladie de Brill Symmers évoluant vers une de ses complications" . Là encore, la possibilité d' une évolution maligne est affirmée ; l' analyse avec le recul du temps des observations a montré qu ' il convenait d' abandonner actuellement la notion de " maladie de Brill Symmers " pour celle de " Syndrome de Brill Symmers " en tentant à l' intérieur de cet ensemble disparate de situer avec précision notre observation .

3 - Nous avons ainsi pu , trois ans après le décès de Madame T. revoir les lames avec le Dr. MISSET, le Pr. MATHE et ses collaborateurs ⁂ et reclasser ces lames en fonction des ...

..../...

... classifications élaborées par les différents auteurs :

- Classification de Rappaport :

  Lymphome malin lymphoïde nodulaire peu différencié

- Classification de Lukes :

  Lymphome malin à cellules centrofolliculaires, petites cellules à noyau encoché, nodulaire

- Classification de Kiehl :

  Lymphome malin centroblastique folliculaire

Il s' agit donc d' un lymphome malin , nodulaire ou lymphosarcome nodulaire, qui reproduit une partie du " Syndrôme de Brill Symmers ".

⁂ Nous les en remercions vivement ici .

CHAPITRE IV

A - LE ZONA - GENERALITES -

L' Herpès Zoster ou Zona est une névrite sensitive d'étiologie virale caractérisée par une inflammation aigüe d' un ou plusieurs ganglions spinaux postérieurs, des nerfs et des racines spinaux ainsi que de la substance grise médullaire . Des douleurs lancinantes avec hyperalgies sur toute la surface cutanée innervée par les racines atteintes apparaissent en 3 ou 4 jours, suivies par l' apparition d' une éruption vésiculaire segmentaire de type herpétique.

Le zona est connu depuis l' Antiquité puisque les Grecs l' appelèrent ainsi en raison de la distribution en bande de l' éruption au niveau du tronc . Dès 1888, Bokay suggéra une relation possible entre le zona et la varicelle dont la preuve sérologique ne fut apportée qu' en 1953 par Weller à l' aide de cultures en séries du virus sur tissus de fibroblastes humains.

En 1863, VONBARENSPRUNG apporta la première preuve anatomopathologique que le zona était dû à une atteinte d' un ganglion spinal.(A propos d'une observation d' une tuberculose pulmonaire.)

Mitchell, Morehouse et Keen(20) montrèrent en 1864 que c' était l' irritation et non pas la section d' un nerf " qui était la cause du zona.

Plus tard, vers 1924 , on pensait que le zona était simplement le résultat d' une irritation inflammatoire transmise par contiguité de tissus d' une racine nerveuse aux éléments cutanés dans lesquels elle se distribue.

..../...

En 1932, sont individualisés deux circonstances d' apparition du zona :

1 - Le zona est une maladie infectieuse avec fièvre et hyperleucocytose, guérissant spontanément et entraînant l' immunité. REVERS[9] le classe entre la varicelle et l'herpès, le rapprochant des autres maladies infectieuses caractérisées par une éruption vésiculaire (très systématisée dans le cas du zona), et induite par un organisme appartenant au groupe des virus filtrables. Il est capable de déterminer des lésions dans la portion afférente de l' arc réflexe et ce dans toutes les régions du corps humain, siège d'une maladie infectieuse , néoplasique ou d' un traumatisme.

2 - Le deuxième aspect est le zona qui révèle ou complique de nombreux processus notamment néoplasiques.

Le premier cas de zona associé à un cancer a été décrit par Charcot et Cotard en 1865 à propos d' un zona cervical développé à partir de métastases médullaires de cancer du sein . Puis Carrière décrivit un zona fémorocutané dans un cancer du col utérin.

La connaissance de ces zonas a ensuite rapidement progressé à partir de plusieurs cas de lymphosarcomes et maladies de Hodgkin ayant présenté cette complication et c' est surtout la publication de Craver et Haagensen[9] en 1932 qui a attiré l' attention sur l' association des zonas et des hématosarcomes.

La fréquente association du zona avec les maladies malignes et notamment les syndrômes ganglionnaires malins est probablement en relation avec le fait qu ' elles atteignent souvent le système nerveux central à un moment quelconque de leur évolution .

..../...

Actuellement, le Zona apparait donc comme une infection localisée, dûe à un virus parasite strict de l' homme. L' étude microscopique du liquide vésiculaire dans le zona a montré qu 'il était semblable morphologiquement à celui du virus de la varicelle . Cette éruption est confinée unilatéralement au dermatome d' une branche nerveuse provenant d' un segment de la moelle ou d' un nerf crânien. Quelquefois l' éruption s' étend au delà de son territoire localisé et apparait à distance dans d' autres territoires cutanés. Des atteintes viscérales peuvent également survenir.

Le Zona est maintenant considéré comme étant dû à réactivation d' un virus de la varicelle latent chez des individus partiellement immunisés, bien que le mécanisme de réactivation ne soit pas clair. Le virus resterait à l' état latent dans les racines ganglionnaires dorsales, pour être activé par une souffrance, une irradiation de la région considérée ou par l' administration d' agents immunosuppresseurs par voie générale, ou encore par un traumatisme .

La majorité des malades ayant un zona racontent une histoire de varicelle antérieure.

Cependant, certains suggèrent que le zona soit simplement acquis par réinfection.

- A l' inverse de la varicelle, dans le zona seul, on ne retrouve aucune variation saisonnière .

- Il n' a pas été remarqué de prédominance d' âge de survenue du zona particulièrement notable , quoiqu ' il semble exister...

..../...

une faible prépondérance de cas dans les groupes de patients âgés de 30 ans et moins :

L' âge de survenue du zona dans les hémopathies malignes semble plus précoce chez les patients atteints de lymphomes , les plus jeunes se recrutant selon Wright et Winer (30) parmi les sujets atteints de maladie de Hodgkin .

B - FREQUENCE DE SURVENUE DU ZONA DANS LES SYNDROMES GANGLIONNAIRES MALINS -

L' attention s' étant portée sur l' association Zona et syndrômes ganglionnaires malins, un plus grand nombre de cas a pu , de ce fait , être rapporté . Il semble cependant que la fréquence de survenue du zona dans l' évolution de ces syndrômes se soit accrue .

En effet , en 1932 , Craver , Cushman et Haagensen (9) écrivent " qu ' étant donné l' absence de statistiques valables sur la survenue du zona dans la population générale, il est impossible de donner une preuve statistique que le zona est anormalement fréquent dans les syndrômes ganglionnaires malins , et l' on peut seulement affirmer qu 'il ne s' agit que d' une impression clinique " .

Depuis cette époque, les études se sont complétées et voici la statistique de Wright et Winer (30) (Hôpital de Beverley Hills - Californie) - portant sur cinq années de 1954 à 1958 :

..../...

STATISTIQUE DE WRIGHT ET WINER - Hôpital de BEVERLEY HILLS - Californie -
I954 - I958

Type d'atteinte	Nombre de malades	Nombre de ZONA	
		Absolu	Pourcentage
Malades hospitalisés de I954 à I958	55 279	I47	0,26 %
Malades dépourvus d'atteinte maligne	5I 292	II3	0,22 %
Malades présentant une atteinte maligne	3 987	34	0,85 %
Types divers d'atteintes malignes en dehors des syndrômes ganglionnaires malins	3 449	I6	0,46 %
Syndrômes ganglionnaires malins	538	I8	3,34 %
Maladie de Hodgkin	-	-	9 %
Leucémies	-	-	3 %

Cette statistique s' accorde avec toutes celles publiées antérieurement ; ainsi selon Beerman (30) (1957) : Alors que dans la population générale, il existe 0,2 à 2 % de Zona, on note 0,06 à 13,4 % de zona survenant chez des patients atteints de maladie de Hodgkin , 7 % en cas de lymphosarcome (même fréquence pour Craver et Haagensen) - 0,9 % chez des malades présentant une leucémie lymphoïde et 4,2 % sur la totalité des lymphomes dans une autre étude, celle de Morgas et Kierland (30)

En 1958, Williams , Diamondet Craver (30) donnaient une incidence de 4,8 % de Zona parmi 5.778 patients atteints de lymphomes et leucémies.

Enfin, les derniers travaux sur le sujet publié par Goffinet, Glatstein et Merigan (14) concement les rapports entre les infections type Zona et varicelle et lymphomes . Réalisée en 1972 , elle porte sur 1130 malades atteints de lymphosarcomes observés au Stanford Medical Center en 1959 et 1969, et 592 atteints de maladie de Hodgkin .

- 1.130 lymphosarcomes : 129 cas de Zona + Varicelle = 11,4 %
  (dont 21 cas généralisés)
- 592 Hodgkin : 91 cas de Zona + Varicelle = 15,4 %

tandis que vers la même époque, le Baltimore Cancer Research Center sur un e étude étalée pendant une année et portant sur 419 patients atteints de cancer, donc beaucoup plus restreints, remarque une incidence :

- de 25 % de zona dans la maladie de Hodgkin
- de 8,7 % dans les autres lymphomes
- de 1,2 % seulement en cas de leucémie aigüe
- de 1,8 % dans les tumeurs solides .

..../...

Ainsi, dans les premières statistiques, la fréquence de survenue du Zona dans les Syndrômes ganglionnaires malins de quelque type qu 'ils soient , est 4 fois celle de la survenue dans les atteintes non néoplasiques . Il semble qu ' elle se réduise au double seulement si l' on exclue les lymphosarcomes , alors que la survenue dans la maladie de Hodgkin et les leucémies est la plus fréquente . (9 % selon Wright et Winer dans la maladie de Hodgkin , 8 % pour Sœkal et Firat(14) - 8,1 % pour Bichel et Thorling) . Les résultats par ailleurs ont globalement augmenté en une dizaine d' années , ne serait ce que parce que le dépistage de cette affection est plus rigoureux et le rassemblement au Centre Spécialisé plus aisé .

Une étude a été réalisée une année plus tard (1973) par les mêmes auteurs (Goffinet - Glatstein et Merigan(15) et constate que l' augmentation du nombre de surinfections zostériennes survient après que polychimiothérapie et laparotomie systématique avec splénectomie aient été mis en route . Ils écrivaient aussi : " alors qu' une augmentation du nombre de zonas était remarquée chez les malades les plus récemment traités atteints de maladie de Hodgkin, ceci n' était pas évident chez les malades atteints de lymphomes non Hodgkiniens " .

Les véritables raisons de cette plus grande fréquence sont mal connues, tout au plus peut - on avancer un certain nombre de facteurs favorisants, que l' on va à présent étudier .

..../...

C - CAUSES FAVORISANTES -

a) - Zona et Radiothérapie -

La notion du traitement de malades atteints de zona , très intense dans certains cas , par radiothérapie est bien connue . Paradoxalement , nous avons étudié ici l' influence de la Radiothérapie sur l' apparition d' un zona chez des malades atteints d' hémopathies malignes .

La relation entre l' apparition d' un zona et la radiothérapie appliquée aux hémopathies malignes est mise en évidence par le Baltimore Cancer Research Center (25) en 1972 puisque 84 % des malades atteints de zona avaient reçu une radiothérapie antérieurement . A en outre été établi un rapport entre dermatome irradié et lieu d' apparition du zona qui , certes , peut refléter un effet de l' irradiation mais également un effet d' une activité tumorale à cet endroit favorisant la survenue du zona .

Aussi, il est classique de constater une augmentation accrue de la fréquence du zona dans les lymphosarcomes à un stade avancé ou dans les maladies de Hodgkin, à un stade III ou IV . Ceci peut être aisément explicable, en partie au moins par l' importance et le nombre des traitements déjà subis à ce stade :
Radiothérapie , Chimiothérapie , Splénectomie .
La radiothérapie sur les ganglions atteints est donc considérée comme un facteur prédisposant important et surtout en champs très étendus . L' effet de l' irradiation ganglionnaire sur la réponse de l'organisme à ce type d' infection virale est encore mal compris . Peut-être la radiothérapie est-elle l' un ...

..../...

des nombreux stimuli réactivant le virus latent de la varicelle et du zona chez un individu antérieurement touché .

On peut également comprendre que l' irradiation puisse prédisposer les racines nerveuses touchées à accueillir le virus s' il se présente (Sokal et Firat(14)) .

On a pensé que la localisation tumorale et non pas l' irradiation serait le facteur prédisposant au développement du zona et de la varicelle sur ce type de terrain .

L' étude de Goffinet, Glatstein et Merigan sur les rapports des lymphosarcomes et des infections zostériennes (et varicelle) a montré que la période de risque en cas de radiothérapie semblait se trouver dans les 12 mois après début de radiothérapie (avec limite supérieure de 2 ans) . Ils ont remarqué la prédisposition à ce type de surinfection de tous les malades ayant reçu de nombreux traitements palliatifs pour de nouvelles poussées après radiothérapie.

b) - Influence de la Chimiothérapie sur la survenue du Zona -

L' influence d' antécédents de traitement par polychimio - thérapie (Vincristine - Caryolysine - Procarbazine) en cures (toujours dans la même étude que précédemment) n' a pu être significativement démontrée en raison du nombre trop faible de malades pour une statistique définitive valable .

Provisoirement il semble néanmoins que les infections zostériennes surviennent deux fois plus dans le groupe traité que dans le groupe non traité par chimiothérapie , d' autant qu 'il était notoire que les malades en stade III ou IV de maladie de Hodgkin, donc beaucoup traités, étaient plus souvent atteints qu'au stade I ou II .

..../...

c) - Zona et Splénectomie -

Dans une statistique établie du 1er Juillet 1969 au 30 Juin 1971, parmi des malades atteints de maladie de Hodgkin, l' incidence du zona était identique, qu ' une splénectomie ait été pratiquée ou non .

Par contre, dans celle du " University School of Medecine de Stanford " (1972) est accusée une augmentation significative (13 à 22 %) de la survenue du zona et varicelle chez les Hodgkiniens splénectomisés sans que cela aggrave le pronostic , surtout si la splénectomie était associée à Radiothérapie et Chimiothérapie.

La splénectomie étant beaucoup moins systématique dans les autres cas de lymphomes, l' analyse est impossible .

- la plus grande période de risque se situe dans les douze premiers mois après splénectomie .

- On a rapporté quelques cas de Septicémie à pneumocoque après splénectomie chez l' adulte, mais bien que plusieurs auteurs aient noté une plus grande susceptibilité aux infections bactériennes après splénectomie chez l' enfant, aucune relation ne peut être établie entre infections, même virales ou fongiques , et splénectomie chez l' adulte .

L' éventuelle prédisposition aux infections chez les splénectomisés atteints de maladie de Hodgkin pourrait refléter une altération des fonctions immunitaires par le lymphome sous-jacent .

..../...

D - TYPES DE ZONA -

39 patients ont développé une surinfection de type varicelle ou zona parmi les malades atteints de diverses formes de cancer surveillés pendant un an au " Baltimore Cancer Research Center " .

Parmi ces 39 patients :

- 2 développèrent une varicelle
- 26 un zona localisé classique
- 5 un zona localisé disséminant ensuite avec fièvre au-dessus de 39°.
- 6 un zona généralisé atypique par l' aspect et le lieu, mais sans zona primitif localisé . Ce dernier type de zona ne survint que chez des malades ayant dans leurs antécédents une varicelle typique .

E - ZONA LOCALISE ET ZONA GENERALISE -

En 1932 déjà était remarqué par Craver et Haagensen(9) qu ' un zona localisé était accompagné ou rapidement suivi dans cinquante pour cent des cas, d' une éruption cutanée vésiculaire généralisée . Les facteurs influençant ainsi la survenue d' une dissémination ont été étudiés ultérieurement .

Si des malades , à un stade avancé de leur maladie et ayant donc subi de nombreux traitements par polychimiothérapie associée en général à une radiothérapie, semblaient plutôt prédisposés à présenter un zona généralisé, on ne peut affirmer que chacun de ces traitements seul et en soi influence la survenue d' une dissémination, habituellement 4 à 10 jours plus tard lorsqu' elle survient .

..../...

Le délai d' apparition d' un zona disséminé chez des malades ayant subi une radiothérapie peut être de moins d' un an après irradiation tandis qu' il est en moyenne de 25 mois après polychimiothérapie .

A noter que la poursuite de la chimiothérapie pendant la maladie zostérienne localisée ne conduit pas nécessairement à la généralisation .

De même , il n' a pas été constaté d' augmentation de la tendance à la dissémination chez les patients atteints de maladie de Hodgkin ayant subi une splénectomie (selon Goffinet , Glatstein et Merigan) (Stanford University School of Medecine) .

En règle, la dissémination est un indice de mauvais pronostic dans la plupart des statistiques, les délais de survie étant nettement diminués par rapport à ceux des malades atteints seulement de zona localisé .

Aucun décès n' a pu cependant être attribué directement à la survenue d' un zona localisé .

Il est néanmoins bien connu que , alors que le zona généralisé est relativement rare et ne survient habituellement que chez les sujets ayant plus de 50 ans, on l' observe avec une particulière fréquence chez les malades atteints d' hémopathies malignes , quel que soit leur âge :

- 43 % chez les malades lymphomateux et leucémiques (de Marseles, Kaye et Hook)
- 33 % chez les Hodgkiniens (Dayan)

..../...

- 27 % selon Sokal et Firat (14)

La statistique de Sokal et Firat portant sur 49 cas de Zona généralisé parmi 800 Hodgkiniens met également en évidence le fait que les généralisations se produisent surtout chez les malades au stade III de leur maladie, c' est à dire lorsque les lésions sont disséminées. Le pronostic en est particulièrement mauvais et tout Zona selon Sokal et Firat , devrait , même s' il est généralisé , faire rechercher systématiquement une hémopathie maligne .

F - MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES - - DIVERSES HYPOTHESES -

Sur le plan sérologique une question s'est posée : la facilité que possèdent les malades atteints de syndromes ganglionnaires malins de développer un Zona est-elle en relation avec l'absence d'anticorps sériques ou tout au moins leur présence à des taux indétectables ? Grâce aux seuls taux d'anticorps sériques, il n'a pas été néanmoins possible de déterminer quels malades allaient développer un Zona ou pas.

L'étude d'Astan, Cohen et Spindler, en I972, porte sur la haute incidence des infections à Herpès virus Hominis (2) chez des malades présentant des atteintes myéloprolifératives et lymphoprolifératives. Elle soulève l'hypothèse d'un déficit immunitaire, cause possible d'une baisse de la résistance de l'hôte aux infections. Cette question revêt une importance particulière puisque tous ces malades ont été traités par des drogues immunosuppressives. En fait, il n'a pu être mis en évidence dans tous les cas étudiés aucun déficit important dans la production d'anticorps sériques. L'impossibilité des Anticorps neutralisant du sérum à arrêter le développement des lésions herpétiques, suggère que la survenue fréquente de ces lésions chez ce type de malades serait plutôt dûe à un déficit de l'immunité cellulaire immédiate qu'à un déficit humoral. Elle serait en rapport avec un défaut de l'ACTIVITE lymphocytaire plutôt que de la sensibilisation lymphocytaire et la production d'Anticorps.

... / ...

1 - Rôle éventuel de l'Interféron -

Les plus récentes études (Stevens et T.C. Merigan) (27) font apparaître l'intervention de plusieurs mécanismes dans l'apparition et l'évolution du zona : certes, l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, mais également l'interféron.

La découverte par Isaacs et Lindenman de l'interféron a découlé de l'observation suivante : l'infection d'une cellule par un virus entraîne une résistance à la surinfection par un autre virus et ceci par l'intermédiaire d'une protéine d'origine cellulaire : l'interféron. Cette découverte a modifié notre conception sur les mécanismes de défense naturelle contre l'infection virale, faisant entrevoir des possibilités thérapeutiques pour certaines maladies virales et certains cancers. Selon S. Baron, F. Cathala et M.E. Levy (4) on peut résumer les connaissances sur le système interféron de la façon suivante : l'infection d'une cellule par un virus entraine la production d'une nouvelle proteine secrétée dans les espaces intercellulaires autour des cellules infectées : l'interféron. Mais puisque l'interféron n'est pas lui-même un inhibiteur viral, on pense qu'il réagit avec les cellules voisines pour stimuler la production d'une proteine encore hypothétique, qui, elle, protège la cellule contre l'infection.

On a, très tôt, compris que ce mécanisme était applicable à l'homme et pour tenter de contrôler les maladies virales, on a recherché des méthodes qui permettraient d'augmenter cette action antivirale de l'interféron. Ces recherches ont abouti à la découverte d'un certain nombre de produits naturels ou synthétiques

... / ...

capables soit en culture de tissus soit chez l'animal, d'induire de grandes quantités d'interféron et parmi ceux-ci l'acide polyribonosinique-polyribocytidilique qui est un acide ribonucléique à double chaîne.

Parmi les mécanismes de défense de l'hôte, le système interféron est celui qui intervient le premier après l'infection. On peut détecter son action dans les heures qui la suivent.

En dehors de son rôle de défense contre l'infection virale, l'interféron peut avoir d'autres activités et notamment un effet antitumoral et une interaction avec les systèmes immunitaires :

- En effet, on a dit que l'interféron avait, à haute concentration, un effet inhibiteur sur la croissance des cellules normales ou malignes en culture de tissu. Ces effets cellulaires ne seraient pas associés à la mort des cellules mais plutôt à un ralentissement réversible de leur courbe de croissance. En fait, plutôt que de se comporter comme une substance antivirale, l'interféron semblerait plutôt " INTERFERER " avec les mécanismes de régulation cellulaire et peut être aussi d'autres fonctions dont la production des anticorps, la cytotoxicité spécifique des lymphocytes et l'action des macrophages. Jusqu'ici on n'a pas démontré d'action de l'interféron ni de ses inducteurs chez l'homme utilisable dans le traitement des affections malignes.

Il existe deux types de possibilités d'interaction entre le système interféron et les systèmes immunitaires et notamment les lymphocytes sensibilisés :

... / ...

- soit production d'interféron par les lymphocytes sensibilisés par un virus, au même titre que la production de lymphokines,
- soit action de l'interféron sur les lymphocytes sensibilisés ou non sensibilisés.

Il se pourrait que comme la plupart des inducteurs d'interféron, l'interféron lui-même stimule la réponse immunitaire.

Il est probable que la plupart des cellules peuvent produire de l'interféron sous l'influence de un ou plusieurs types de stimuli. Il semble bien que l'information relative à la synthèse de l'interféron soit située au niveau de l'ADN cellulaire. A partir de cet ADN de la cellule hôte, l'Inducteur entraîne la transcription d'un ARN messager qui quitte le noyau cellulaire, est traduit par les ribosomes cellulaires et la PROTEINE-INTERFERON est ainsi synthétisée. Elle quitte alors la cellule pour aller stimuler une seconde cellule qui fabrique un nouvel ARN - messager qui est traduit en une nouvelle proteine, l'hypothétique proteine antivirale, responsable de l'arrêt de l'infection virale.

Il existe donc une grande variété d'inducteurs de l'interféron naturels ou synthétiques. Les événements spécifiques intervenant dans l'induction de l'interféron par les virus ne sont pas encore complètement compris;

.../...

L'interféron est hautement spécifique de l'espèce animale qui l'a produit (l'interféron de souris est sans effet sur les cellules humaines). Par contre, il n'a aucune spécificité selon le virus.

Le point d'impact du système interféron sur les étapes de synthèse virale est situé au niveau de la traduction de l'ARN messager viral après que le virus se soit introduit dans la cellule et ait été décapsidé. En cas d'exposition à l'interféron, l'ARN messager cellulaire est normalement reconnu et traduit par les ribosomes tandis que l'ARN messager viral est lié à ces ribosomes d'une manière soit inefficace soit encore traduit d'une manière peu efficace. Le mécanisme par lequel les cellules exposées arrivent à faire cette distribution n'est pas clair.

L'interféron est donc une proteine dont l'élaboration est induite au cours d'une maladie virale et dont l'action essentielle semble être un effet antiviral ; on lui attribue en outre un effet antitumoral et très probablement un rôle de stimulation des systèmes immunitaires.

2 - Place de l'interféron dans l'infection zostérienne -

L'évolution des taux d'interféron dans le liquide des vésicules cutanées du zona prélevé est intéressante. Ces taux, nuls au départ, augmentent jusqu'à un pic correspondant à l'arrêt de la dissémination. On envisage ensuite l'existence d'une autre proteine hypothétique dite proteine régulatrice qui serait produite peu de temps après que l'interféron ait été synthétisé dans la première

... / ...

cellule. Cette proteine régulatrice se combine avec l'ARN messager pour l'interféron prévenant ainsi la synthèse ultérieure de plus d'interféron.

C'est ainsi qu'un individu mobilisant rapidement une réponse humorale générale déjà enregistrée (peut être reflétée par le taux d'anticorps) aussi bien qu'une réponse locale dans le dermatome informé par les lymphocytes sensibilisés et leurs molécules effectrices, pourra contenir l'infection en dépit de n'importe quelle maladie associée au traitement immunosuppresseur. Ceci suggère donc un rôle important de l'interféron local dans les mécanismes de défense de l'hôte aux agressions virales et permet d'espérer que l'interféron sera applicable au contrôle des maladies humaines.

Il semble donc que dans le cas de ces syndromes ganglionnaires malins, le problème de la survenue plus frèquente d'un zona s'explique par la baisse des défenses immunitaires (mais on ne sait encore à quel niveau précis) induite par polychimiothérapie, puisqu'il est remarqué que l'incidence du zona est doublée dans ce cas et puisque c'est chez ces malades, à un stade très avancé de maladie de Hodgkin, notamment, que l'on observe le plus grand nombre de cas. Cette diminution des défenses favorise donc la greffe d'un virus ultrafiltrable qui fait ensuite intervenir d'autres processus immunitaires pour entraîner le processus zostérien, autres processus immunitaires, qui, eux, ne semblent pas déprimés pour une raison inconnue encore.

En effet, Feyerber, dès 1954, considérait déjà le zona comme une maladie systémique, ayant découvert des corps d'inclusion dans les cellules musculaires, l'endothélium des vaisseaux, et les glandes sudoripares, aussi bien que dans les

... / ...

vésicules cutanées. Il concluait qu'il s'agissait d'un virus polytropique, plutôt que simplement dermatotropique ou neurototropique. La réaction inflammatoire, selon lui, évoquait tout à fait un phénomène d'Arthus en raison de la désintégration rapide du noyau des leucocytes polynucléaires et du type de la réaction périartériolaire.

Plus récemment les travaux de Wright et Winer (30) montrèrent que l'étude histologique de lésions cutanées zostériennes chez des patients atteints de syndromes malins, sans tenir compte du type de malignité, ne diffère pas des lésions prélevées sur des malades dépourvus d'atteinte maligne. Ils remarquent que les sections microscopiques de ces lésions n'orientent guère vers un type précis de lymphome ou carcinome. Par contre les lésions histologiques étaient plus destructives dans le groupe de malades atteints de lymphomes.

CHAPITRE V -

ZONA ET EVOLUTION DES SYNDROMES GANGLIONNAIRES MALINS -

L'influence générale sur l'évolution de la maladie hématologique est variable.

Le plus souvent après la survenue d'une infection herpétique, quelle qu'elle soit, la durée de survie est brève. Une infection herpétique est même considérée par Aston Cohen et Spidler (2) comme un évènement terminal ou préterminal chez les malades atteints de ce type de syndrômes.

- Pour les auteurs américains, le pronostic est inchqngé en cas d'atteinte localisée mais très nettement aggravé en cas d'atteinte généralisée sans qu'il ait été observé d'issue fatale directement attribuable au zona. Cependant, dans la maladie de Hodgkin et les cancers pulmonaires particulièrement la survenue d'un zona était un indice de mauvais pronostic. En effet, les malades atteints de Hodgkin mourraient en moyenne dans les cinq mois tandis que ceux atteints de cancer pulmonaire décédaient en moyenne dans les sept mois.
- Sauf en cas de leucémie lymphoïde chronique, la majorité des patients développèrent un zona <u>après</u> le début de leur maladie hématologique. L'apparition d'un zona précédant une hémopathie est rare mais a été rapportée. Il se peut que la mise en évidence d'un tel syndrôme prodonique puisse constituer un signal d'alerte pour le clinicien et lui laissant augurer des désordres spécifiques, puisse faciliter un diagnostic précoce d'hémopathie maligne.

... / ...

De toutes façons, aucune rémission n'a jamais été observée dans la littérature étudiée, mais selon Bureau et Barrière, (6) le Zona ne doit pas être considéré systématiquement comme un signe de mauvais pronostic dans l'évolution de la maladie cancéreuse.

- Un seul fait à signaler est celui de la survenue d'une encéphalite herpétique chez un homme atteint d'une maladie de Hodgkin. Ce cas était remarquable par l'évolution atypique de l'encéphalite, lentement progressive au lieu de fulminante et nécrosante, comme à l'accoutumée (Price, Chernik, Barbosa et Posner). (21) La dépression du système immunitaire du malade semble responsable de cet état de fait : Est supprimé ici l'un des deux processus entrainant une encéphalite aigue nécrosante, qui sont habituellement :

- la toxicité directe du virus,
- les mécanismes immunitaires

entrainant ensuite la destruction de tissus éloignés. La dernière réaction est très réduite dans ce cas de maladie de Hodgkin, les défenses immunitaires étant très diminuées.

L'Anergie des malades Hodgkiniens est d'ailleurs bien connue et suffisante pour expliquer, d'après Sokal et Firat, le manque de défenses immunologiques de l'ensemble des malades atteints d'hémopathies malignes à l'égard du Zona.

On peut donc considérer que différents facteurs peuvent être à l'origine de la fréquente et relative gravité du zona dans les affections malignes:

- La survenue au cours de ces affections de processus généraux d'inhibition des moyens de défense de l'organisme.

... / ...

- La majoration de ces processus par différents traitements :

  - Radiothérapie
  - Chimiothérapie
  - Splénectomie

Le Zona dans notre observation -

1 - Nous avons constaté la plus grande survenue de zona chez des malades atteints d'hémopathies malignes et notamment de syndrômes ganglionnaires malins. Ces infections zostériennes apparaissent favorisées par divers traitements tels que radiothérapie et polychimiothérapie, tandis que l'influence de la splénectomie est inconstante.
Dans l'ensemble, on peut affirmer que la survenue d'un zona dans le cours évolutif d'un syndrôme ganglionnaire malin est plutôt un facteur aggravant la maladie hématologique surtout s'il s'agit d'un zona généralisé. Au minimum, il est arrivé de ne noter aucune influence sur la maladie.

2 - Nous rapportons ici le cas de Madame T. ; il s'agit d'un lymphosarcome à forme nodulaire, dont l'évolution maligne semblait très rapide lors de la découverte histologique.
Le traitement a été essentiellement chimiothérapique, sans radiothérapie ni splénectomie.
Or, la survenue d'un Zona, certes localisé, a permis de constater tout d'abord l'absence de récidive pendant deux mois d'un épanchement pleural chyliforme jusque là intarissable, puis après un épisode infectieux intercurrent un arrêt évolutif de la maladie ayant duré deux ans, fait nullement observé dans la littérature étudiée.

... / ...

3 - Cette rémission de deux ans après un Zona dans l'évolution rapidement défavorable d'une hémopathie maligne est un fait qui apparait donc assez curieux, la survenue d'une infection virale du groupe Herpès-Zoster semblant en règle générale plutôt aggraver les choses. On peut tenter d'établir quelques hypothèses pour expliquer ces faits :

- Tout d'abord, nous ne méconnaissons pas que l'évolution de certains lymphosarcomes peut être relativement prolongée. Fréquemment la Chimiothérapie (ici par NATULAN) possède un effet stabilisant, une durée de deux années de rémission n'étant pas exceptionnelle. Cette rémission s'inscrit alors dans le cours évolutif normal d'un lymphosarcome traité ; le Zona n'aurait eu aucune influence.

- D'autre part, la survenue d'une rémission spontanée, indépendante de l'action d'un quelconque Zona ou d'une Chimiothérapie, rémission telle qu'on en observe quelquefois dans ce type d'affections malignes où tous les mécanismes étiopathologiques sont loin d'être clairement élucidés et où les évolutions sont parfois déroutantes, est bien connue.

... / ...

- Ce qui nous a paru particulier et mérite d'être signalé est la discordance entre la rapidité menaçante de l'évolution (la pleurésie chyliforme récidivante a nécessité une dizaine de ponctions évacuatrices en trois mois) et la rémission brutale observée après la survenue d'un Zona localisé mais extrêmement sévère dont on connait le potentiel aggravant dans la plupart des cas observés.
- Peut-être s'agit-il de la rencontre fortuite de deux évènements sans lien direct entre eux.
- Peut-être, peut-on faire intervenir un effet Antitumoral (et peut-être par l'intermédiaire de l'interféron, proteine mise en évidence lors de toute infection zostérienne) ?
- Existe-t-il un effet Bloc-site ?
- Le Zona par un effet inconnu et paradoxal (et par l'intermédiaire là encore de l'interféron) entrainerait-il plutôt un renforcement des défenses immunitaires du sujet ?

En l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de conclure qu'il existe une relation directe de cause à effet, entre cette suspension de deux ans observée dans l'évolution d'un lymphosarcome à forme nodulaire et la survenue d'un Zona juste auparavant.

Cependant, nous avons tenu à signaler ce fait pour le moins singulier.

CONCLUSION :

Nous analysons une observation de Lymphosarcome à forme nodulaire dont l' évolution a pris un tour très sévère, puis s'est trouvée arrêtée pendant deux ans après la survenue d'un zona sévère lui aussi .

A cette occasion , nous avons étudié l' évolution des idées concernant la définition clinique, anatomique et évolutive du Syndrome de BRILL-SYMMERS et la fréquence de survenue d'un zona au cours des syndromes ganglionnaires malins .

Dans cette observation, l'infection zostérienne, loin d'entraîner une aggravation de la maladie comme cela est signalé le plus souvent, a marqué le début d'une rémission qui s'est poursuivie durant deux ans, sans chimiothérapie , avant une rechute terminale brutale .

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMIEL J. L.

" Immunité et Cancer "

Revue du Praticien 1972 - T. 22 - 14 - P. 2247 à 2263

2 - ASTON D. L. - COHEN A. - SPINDLER MARGARET A.

" Herpès Virus Hominis Infection in Patients with Myeloproliferative and Lymphoprofilerative disorders "

British Medical Journal 1972 - T. 4 - P. 462 à 465

3 - ATTAL C. et MOZZICONACCI P. -

" Zonas "

C. M. C. Clinique Urologique P. 579

4 - BARON S. - CATHALA F. - LEVY H. J.

" Le Problème de l'Interféron "

Revue du Praticien 1973 - T. 23 - 59 P. 5311 à 5320

5 - BOUDIN G. et LABET R.

" Zonas et Herpès secondaires "

Revue du Praticien 1961 - T. XI, 23 P. 2317 à 2321

6 - BUREAU T. et BARRIERE H.

" Facteur favorisant l'apparition du zona - rôle du terrain "

E. M. C. Dermatologie 1966 - T. 1 - 12340 A_{10} P. 6

7 - CAZAL P.

"Anatomie Pathologiq ue - Appareil Hémolymphatique "

C. M. C. 1969 P. 240 à 243 , P. 251 , P. 381

8 - COUVREUR J.

" Aspect clinique des Bronchopneumopathies au cours des affections à virus - Pneumopathies zostériennes "

C. M. C. Clinique Virologique 1970 P. 861

.../...

9 - CRAVER L.F. and HAAGENSEN C.D.

" A Note on the occurence of herpes zoster in Hodgkin's diserse , lymphosarcoma and the leukemies "
American Journal of Cancer 1932 - 16 - P. 502 à 514

10- DIEBOLD J.

" Réflexions sur la classification morphologique des hématosarcomes lymphoïdes "
Bulletin du Cancer 1974 - T. 61 P. 37 et 38

11- DUMONT J. - DUFFILLOT C. - THIEBAUT F. - CHELLOUL N. et J. BERNARD -

" Etude de la durée de vie des lympho et réticulosarcomes en fonction des différents facteurs cliniques et histologiques "
Bulletin du Cancer 1974 - T. 61 N°. 1 P. 51 à 60

12- GENTILHOMME D. - BRYON P.A. - FIERE D. - GUYON J.L. CHARRIN C. - MANÉL A.M.

" Incidence pratique des infections virales dans la surveillance hématologique des leucémies aigues en rémissions "
Lyon Médical 1971 - T. 226 - 17 - P. 517 à 520

13- GERARD MARCHANT R.

" Une nouvelle approche physiomorphologique des lymphomes malins non Hodgkiniens "
Bulletin du Cancer 1974 - T. 61 N°. 1 P. 1 à 10

14- GOFFINET D.R. - GLATSTEIN E.J. et MERIGAN T.C.

" Herpes Zoster-varicella Infections and Lymphoma "
Annals of Internal Medecine 1972 - T. 76 P. 235 à 240

15- GOFFINET D.R. - GLATSTEIN E. - KAPLAN S.

" Herpes Zoster Infections in lymphoma patients "
National Cancer Institute Monographia 1973 T. 36 P. 463
P. 464

.../...

16 - GOULON M. et AUGUSTIN P.

" Zonas dits Secondaires "
E.M.C. Maladies Infectieuses T. 2 (7.1965) 8O51 C 1O P. 11

17 - LAGRANGE P.

" Les infections herpétiques au cours des hémopathies malignes
E.M.C. Maladies infectieuses T. II 1972 8O52 A 1O P. 1

18 - MATHE G. - POUILLART P. - SCHLUMBERGER J.P. - PAINTRANT M. -

" La Cytologie dans la Classification des lymphomes cancéreux diffus non leucémiques (Lympho et réticulosarcomes) "
Bulletin du Cancer 1974 T. 61 N°. 1 P. 23 à 3O

19 - NETTE R.

" Les facteurs prédisposant ou précipitant le Zona "
C.M.C. Clinique Virologique 197O P. 6O1 - 6O2

2O - PANCOASTHK and PENDERGRASS E.P.

" The occurence of herpes zoster in Hodgkin's diserse "
American Journal Medecine 1924 - T. 168
P. 326 à 334

21 - PRICE R. - CHERNIK N.L. - HORTABARBOSA L.H. - POSNER J.B.

" Herpes Simplex Encephalitis in an Anergic Patient "
The American Journal Of Medecine 1973 T. 54 P. 222 à 227 -

..../...

22 - RAPPAFORT H.

" Nouveaux Concepts dans la Classification des Hémopathies malignes "

Bulletin du Cancer 1974 T. 61 N°. 1 P. 11 à 22

23 - SAIDI P. - UHLMANN W.E. - GOLDBERG I.

" Herpes Zoster and multiple myeloma "

The Journal of the Medical Society of NEW JERSEY

24 - SALMON Ch.

" Les phénomènes immunitaires en Hématologie "

Revue du Praticien 1972 T. 22 , 14 P. 2199 à 2211

25 - SCHIMPFF S. - SERPICK A. - STOLER B. - RUMACK B. MELLIN H. - JOSEPH J.M. - et BLOCK J.

" Varicella Zoster Infection in Patients with Cancer "

Annals of Internal Medecine 1972 T. 76 P. 241 à 254

26 - SHARON N. and POLLARD M.

" Reponses of Lymphocytic choriomeningitis cancer mice to XRay induced lymphoma "

Infection and Immunity 1972 Vol. 6 P. 255 à 257

27 - STEVENS D.A. and MERIGAN T.C.

" Herpes Zoster Recent Studies "

National Cancer Institute Monographia 1973 T. 36

P. 465 à 468

(Stanford University Medical Cancer)

..../...

28 - TUBIANA M. et LE BOURGEOIS J. P.

" La Classification et le bilan des hématosarcomes "
Bulletin du Cancer 1974 T. 61 N.° 1 P. 39 à 5O

29 - WEISBERGER C. et KOURILSKY FM.

" Données immunologiques actuelles sur la maladie de Hodgkin "
Revue du Praticien 1974 - T. XXIV , 45 , P. 3827 à 3829

3O - WRIGHT.E. T. and WINER L. H.

" Herpes Zoster and Malignancy "
Arch. Dermatol . 1961 - 84 P. 242 à 244

31 - MATHE G. - BELPOMME D. - DANTCHEV D.

" Hématosarcomes non Hodgkiniens "
La Nouvelle Presse Médicale - 25. 1. 1975 - 4 - N.° 4
P. 241 à 245